

Zmienność dobową ciśnienia tętniczego – dlaczego nie zwracamy na nią uwagi?

Piotr Jędrusik

*Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny*

Międzyzdroje , 2 grudnia 2017



Hypertension Excellence Center

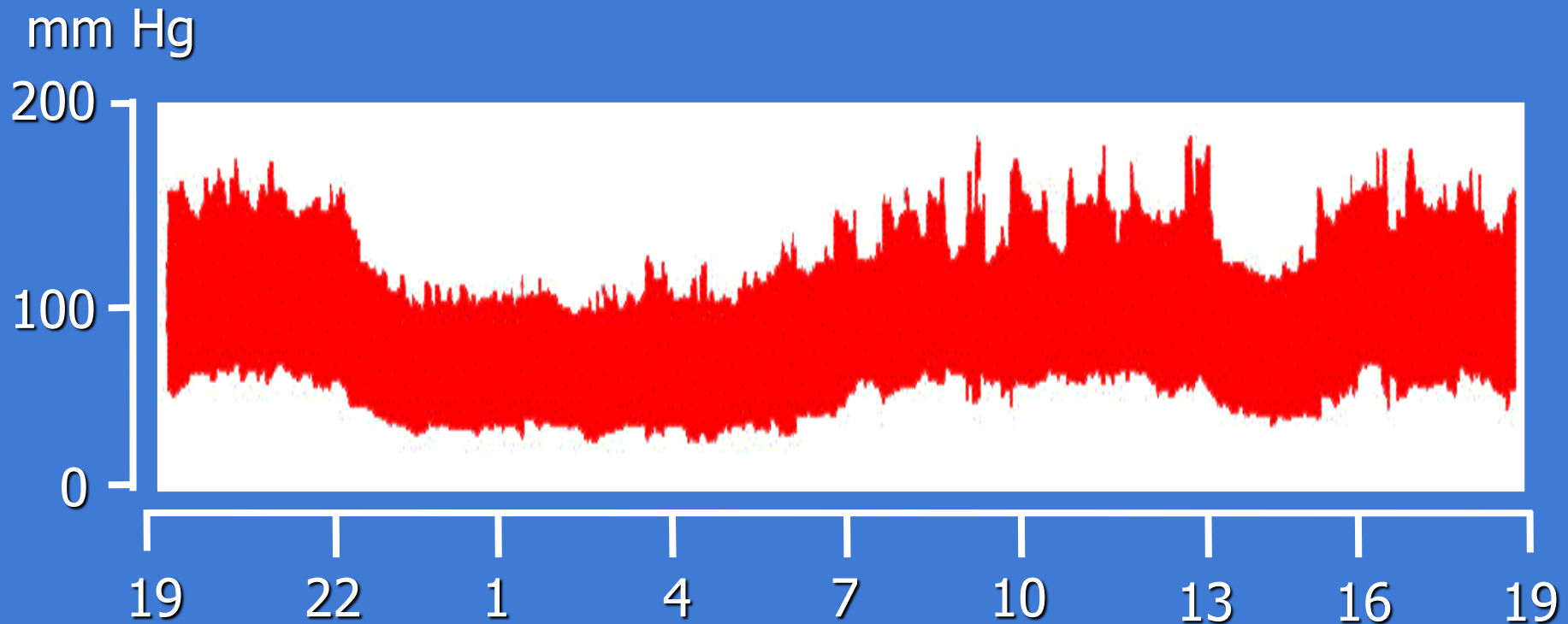


Zmienność ciśnienia tętniczego

- Zmienność bardzo krótkoterminowa (*beat-to-beat*)
- Zmienność krótkoterminowa - w ciągu minut/godzin/doby (powtarzane pomiary podczas wizyty, ABPM)
- Zmienność średnioterminowa - z dnia na dzień (domowe pomiary RR w ciągu kilku dni)
- Zmienność długoterminowa (*visit-to-visit*, sezonowa)
- Zmienność bardzo długoterminowa (*visit-to-visit* > 5 lat)

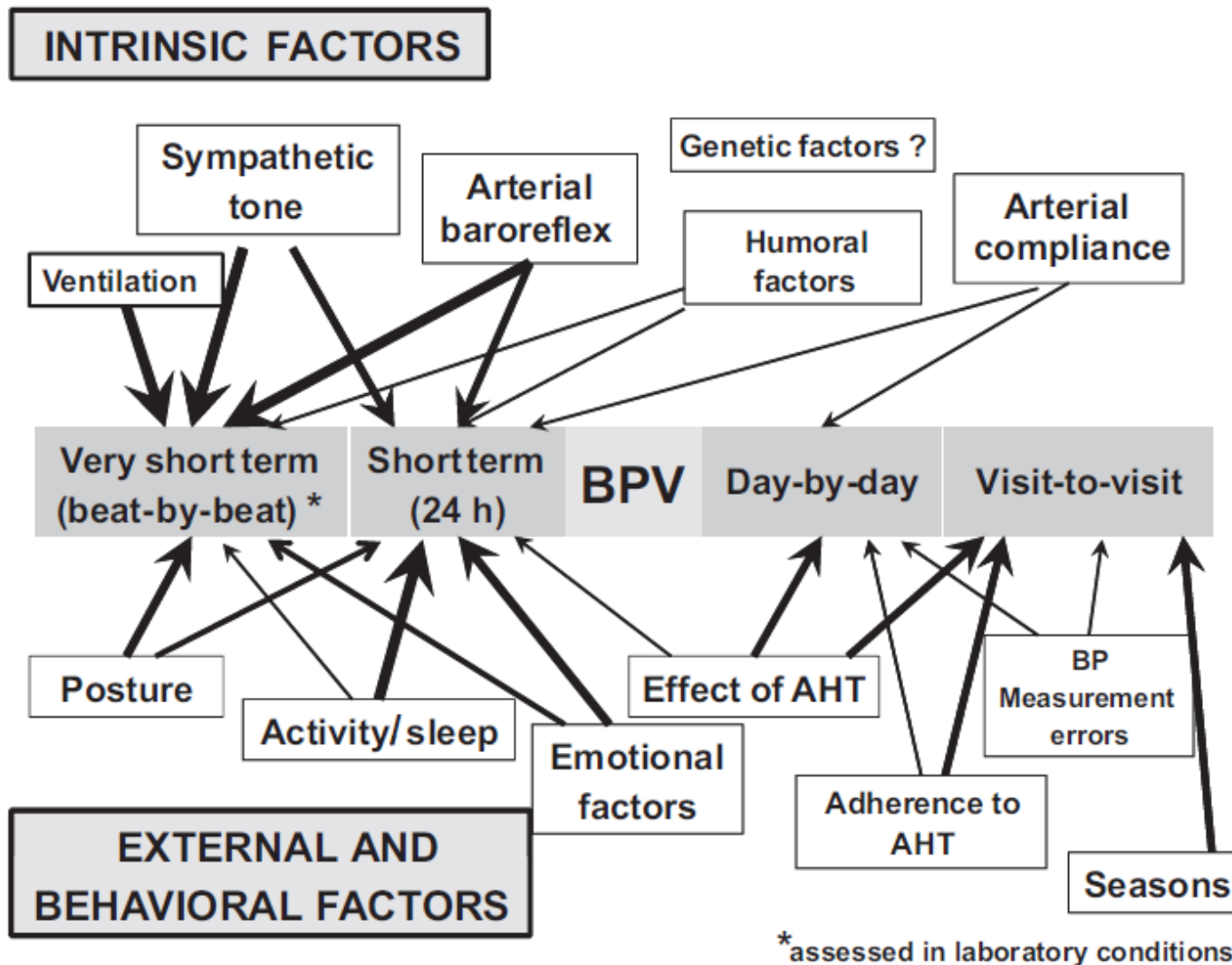


Time Variability of Intra-arterial BP



Mancia G, Parati G, J Hypertens 1990;8(suppl. 7):S1-S13

Zmienność ciśnienia tętniczego



Krótko- i długoterminowa zmienność RR

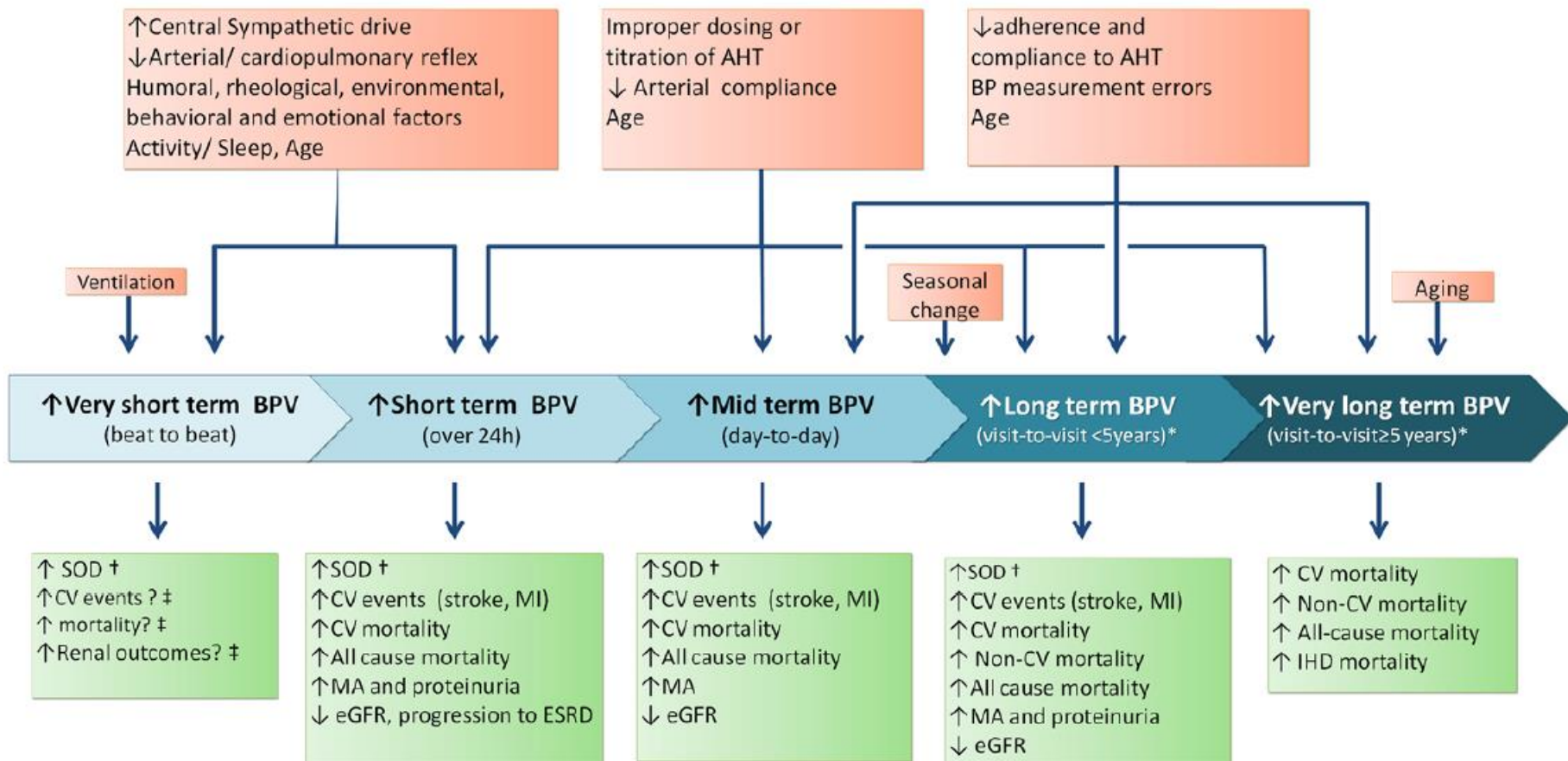


Figure. Different types of blood pressure (BP) variability (BPV), their determinants, and prognostic relevance. *Distinction between long-term (<5 years) and very long-term (≥5 years) BPV as proposed by Hastie et al.¹⁰ †Cardiac, vascular, and renal SOD; ‡BPV on a beat-by-beat basis has not been routinely measured in population studies. Modified from Parati et al¹ with permission. AHT indicates antihypertensive treatment; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; IHD, ischemic heart disease; MA, microalbuminuria; MI, myocardial infarction; and SOD, subclinical organ damage.

Zmienność ciśnienia tętniczego a problemy z oceną rzeczywistej wielkości ciśnienia

- Błędy związane z nieprawidłową techniką pomiaru
- Naturalna zmienność ciśnienia tętniczego
- Zmienność związana z rytmem dobowym
- Reakcja „białego fartucha”
- Zmiany z wiekiem



Zmiany ciśnienia tętniczego (mm Hg) w trakcie różnych czynności

Czynność	Ciśnienie tętnicze	
	skurczowe	rozkurczowe
Zebranie	+20,2	+15,0
Praca	+16,0	+13,0
Podróż	+14,0	+9,2
Spacer	+12,0	+5,5
Ubieranie się	+11,5	+9,5
Prace domowe	+10,7	+6,7
Rozmowa telefoniczna	+9,5	+7,2
Posiłek	+8,8	+9,6
Rozmowa	+6,7	+6,7
Czytanie	+1,9	+2,2
Oglądanie telewizji	+0,3	+1,1
Spoczynek	0	0
Sen	-10	-7,6



Nadciśnienie / reakcja białego fartucha

Nadciśnienie „białego fartucha” („white coat”, „office” hypertension) - wzrost ciśnienia tętniczego, powyżej 140/90 mm Hg stwierdzany jedynie w trakcie pomiaru w czasie wizyty w gabinecie lekarskim

Efekt „białego fartucha” - wyższe wartości ciśnienia tętniczego stwierdzane w trakcie pomiaru w czasie wizyty w gabinecie lekarskim

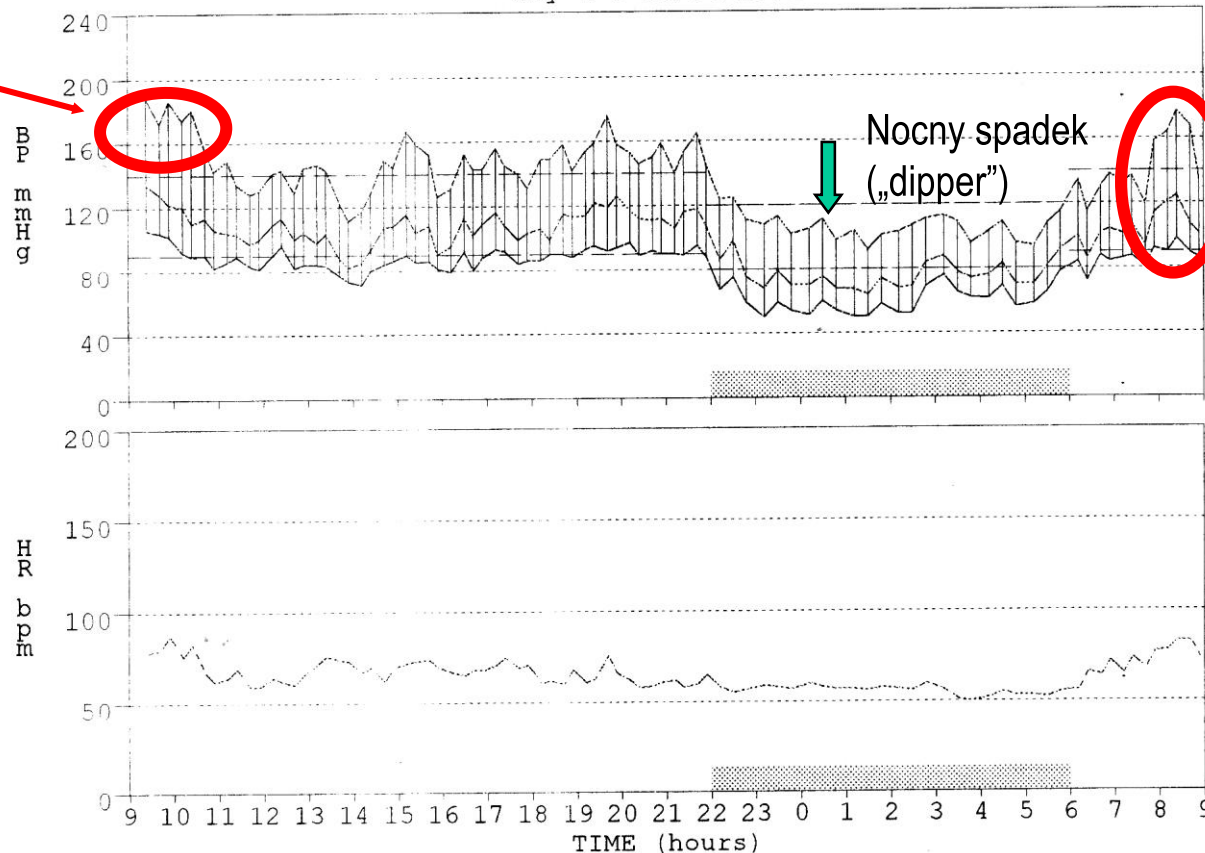


24-hr
Dzień
Niec

135/80 mm Hg
148/88 mm Hg
108/61 mm Hg

Day 1 : 01/24/2004

Efekt białego
fartucha



Poranny wzrost
(morning surge)

Nocny spadek
(„dipper“)



PTNT 2015 - wskazania do ABPM

- NT stopnia 1 w pomiarach gabinetowych u osób z małym/umiarkowanym ryzykiem CV w celu potwierdzenia rozpoznania nadciśnienia tętniczego
- **Podejrzanie nadciśnienia białego fartucha**
 - nadciśnienie tętnicze stopnia 1 w pomiarach gabinetowych
 - długotrwałe nadciśnienie tętnicze bez powikłań narządowych
 - znaczne różnice w pomiarach gabinetowych (> 20 mm Hg) lub między pomiarami domowymi a gabinetowymi
- **Podejrzanie nadciśnienia zamaskowanego**
 - wysokie prawidłowe BP w gabinecie
 - prawidłowe BP w gabinecie u osób z powikłaniami narządowymi
 - podejrzenie nadciśnienia w nocy i/lub nieprawidłowego dobowego profilu ciśnienia (*non-dipper*)
- **Podejrzanie nadmiernych spadków RR** (zawroty głowy, upadki, zasłabnięcia, utraty przytomności) lub dysfunkcji układu autonomicznego
- Wykrywanie prawdziwego/rzekomego nadciśnienia opornego (efekt białego fartucha)
- Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży
- Nadciśnienie tętnicze u pacjentów z jaskrą



Prognostyczna wartość zmienności ciśnienia w ciągu doby – problemy metodologiczne

- Jakie parametry najlepiej opisują zmienność ciśnienia?
- Które ciśnienie – skurczowe? rozkurczowe? ciśnienie tętna? ciśnienie centralne?
- Który okres w ciągu doby – 24 godziny? dzień? noc? poranny wzrost RR? nocny spadek RR?
- ABPM w porównaniu z innymi metodami i oceną w innych przedziałach czasowych – np. zmienność między wizytami? w pomiarach domowych (HBPM)? W ciągu jak długiego czasu?



Parametry opisujące zmienność ciśnienia tętniczego

- Odchylenie standardowe (SD)
- Współczynnik zmienności (CV)
- Zmienność niezależna od średniego RR (VIM)
- Przeciętna rzeczywista zmienność (ARV, ASV)
- *Residual BPV* – szybkie chaotyczne fluktuacje (analiza spektralna)
- Niestabilność: wartości maks./min., różnice dzień-noc (*dipping, morning surge*)
- Reaktywność: odpowiedź RR na bodźce (wysiłek, stres umysłowy/emocjonalny etc.)

Measures of Variability

- SD=square root [sum of (individual reading–sample mean)²/number of readings].
 - CV=SD/mean.
 - VIM=SD/mean^x; which is essentially similar to CV except that the mean BP denominator is raised to a certain power, x, that removes any correlation with mean BP. The derivation of x is explained in the text.
 - ASV=average absolute difference between successive values.
-

SD indicates standard deviation; CV, coefficient of variation; VIM, variation independent of the mean; BP, blood pressure; ASV, average successive variability.



Różne wskaźniki ryzyka sercowo-naczyniowego w nadciśnieniu

- Ciśnienie skurczowe i rozkurczowe
- Ciśnienie tętna
- Zmienność RR (np. między wizytami lub w ABPM)
- Poranny wzrost RR
- Brak nocnego spadku RR (*non-dippers*) lub nadmierny spadek RR w nocy (*extreme dippers* - ryzyko niedokrwienia OUN/siatkówki)
- Nadciśnienie nocne (*nocturnal hypertension*) / wyższe RR w nocy niż w dzień (*reverse dippers*)
- Nadmierne obniżenie ciśnienia pod wpływem leków (krzywa J)
- Inne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego



Clinical Relevance of 24h BP Variability

Study	Design	Endpoint
● Parati, 1987	Cross-sectional	TOD score
● Palatini, 1992	Cross-sectional	TOD score
● Mancia, Parati, 2001	Cross-sectional	Carotid IMT
● Liu, 2003	Longitudinal (rats)	Cardiac /renal damage
● Frattola, Parati, 1993	Longitudinal	LV mass (echo)
● Sander, 2000	Longitudinal	Carotid IMT / CV events
● Dawson, 2000	Longitudinal	Dead / dependency (after acute stroke)
● Kikuya, 2000	Longitudinal	CV mortality
● Pringle, Parati, 2003	Longitudinal	Stroke
● Mena, 2005	Longitudinal	CV events
● Mancia, 2007	Longitudinal	CV mortality
● Tatasciore, Parati, 2007	Cross-sectional	Carotid IMT, LVMI
● Parati, 2009	Longitudinal	CV events
● Hansen, 2010	Longitudinal	Only DBP for CV events / stroke
● McDonald, 2017	Longitudinal	Cognitive decline

Który parametr ciśnienia? Który okres w ciągu doby?

Zmienność SBP **w ciągu dnia** związana z powikłaniami narządowymi

Nie wykazano związku dla zmienności DBP / zmienności w nocy

Tatasciore i wsp. Hypertension 2007

Zmienność SBP i DBP **w nocy** związana z ryzykiem CV i umieralnością

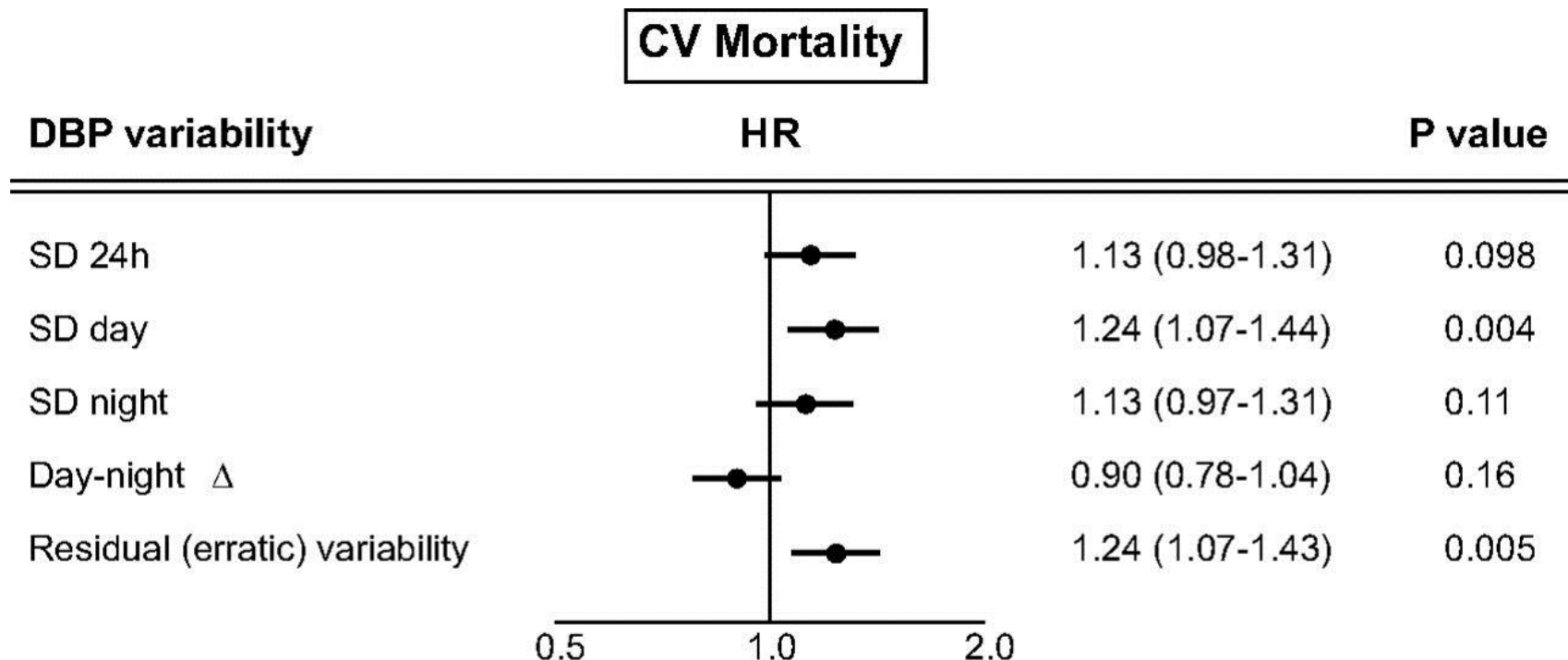
Nie wykazano związku dla zmienności SBP i DBP w ciągu dnia

Palatini i wsp. Hypertension 2014



PAMELA: chaotyczne szybkie fluktuacje DBP (analiza spektralna) lepiej przewidywały ryzyko CV niż inne parametry ABPM (SD, różnica dzień-noc)

Risk of cardiovascular mortality for a 1-SD increase in various measures of 24-hour diastolic blood pressure (BP) variability.



* Cox models adjusted for age / gender / smoking / previous CV events / LVMI / serum cholesterol and glucose / 24h mean DBP



Ważniejsza jest inna zmienność niż w ciągu doby?

Zmienność SBP w rejestracji 10-minutowej (Finapres) wykazywała większy związek z powikłaniami narządowymi niż zmienność SBP w ABPM lub 7-dniowym HBPM

Wei i wsp. Hypertension 2014

Badanie ASCOT: zmienność *visit-to-visit* oraz maksymalne SBP zmierzone podczas wizyt były silniej związane z ryzykiem CV niż zmienność RR w ABPM

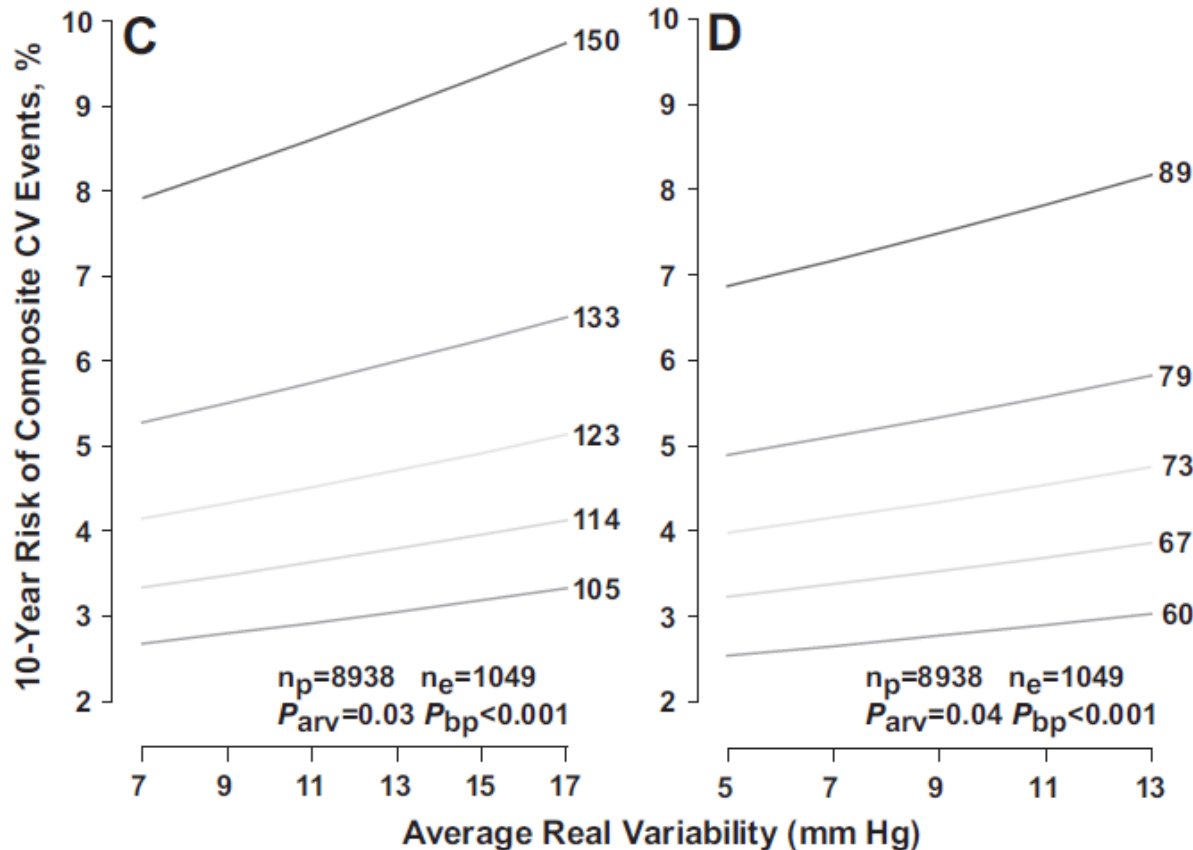
Rothwell i wsp. Lancet 2010

Prospektywna obserwacja 15-letnia: z ryzykiem CV wiązała się zmiana RR w czasie, a nie zmienność RR

Gao i wsp., Hypertension 2014



Wartość prognostyczna zmienności RR jest niewielka w stosunku do średnich wartości RR



10-letnie ryzyko CV w zależności od 24-hr SBP, DBP i ARV



Badanie ELSA: ryzyko sercowo-naczyniowe związane z redukcją RR, a nie zmiennością RR *visit-to-visit*

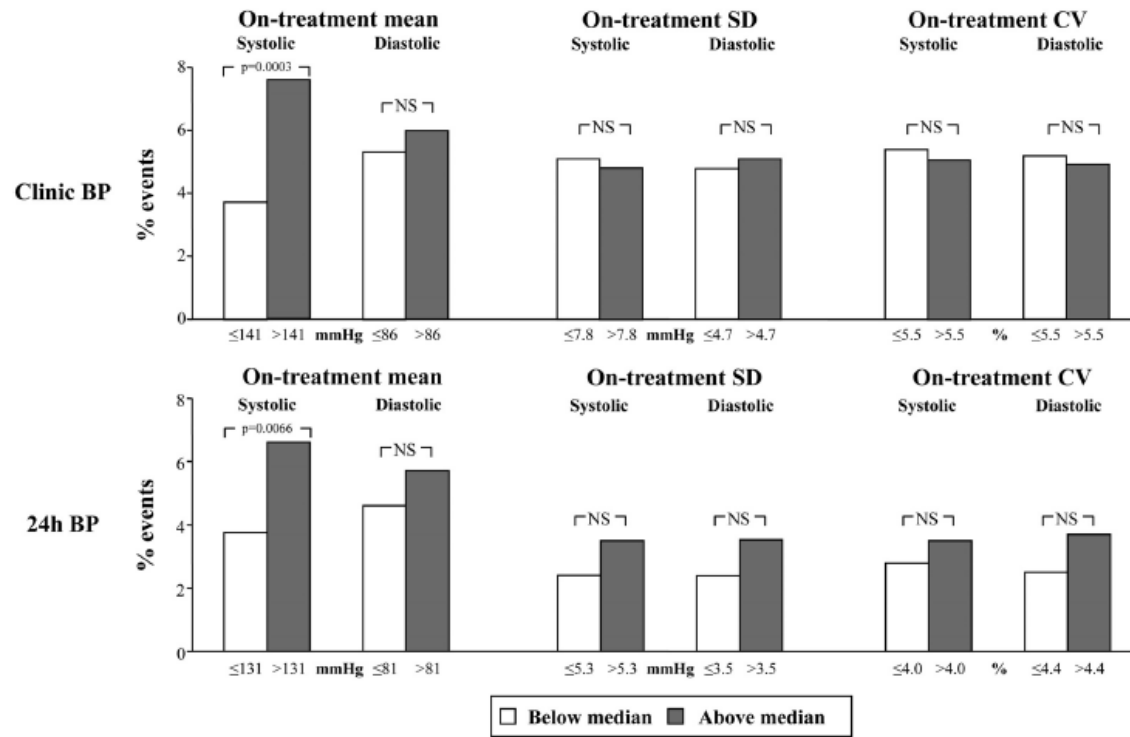


Figure 3. Rate of cardiovascular events in patients with an on-treatment clinic or 24-hour blood pressure (BP) mean coefficient of variation (CV) or SD above and below the median value for the group as a whole. See Figures 1 and 2 for further explanation. Values are shown as means.

Bez różnicy między lacydypiną a atenololem

*Mancia i wsp.
J Hypertens 2012*

*Mancia i wsp.
Circulation 2012*

Lacydypina zmniejsza zarówno RR, jak i (niezależnie) zmienność RR w ABPM – ale jakie jest znaczenie wpływu na zmienność?

Frattola i wsp. Hypertension 2000

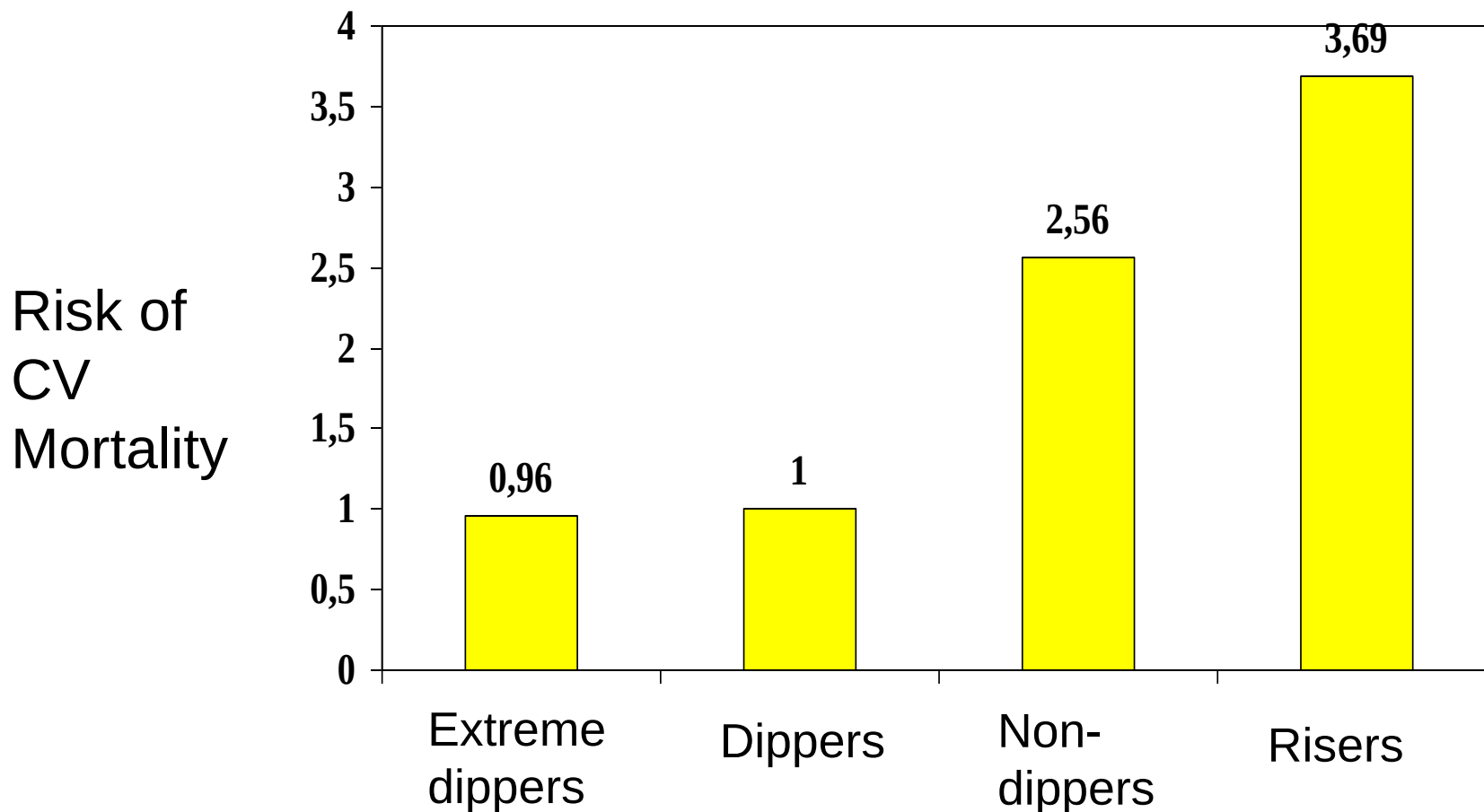


Nocny spadek ciśnienia i jego brak

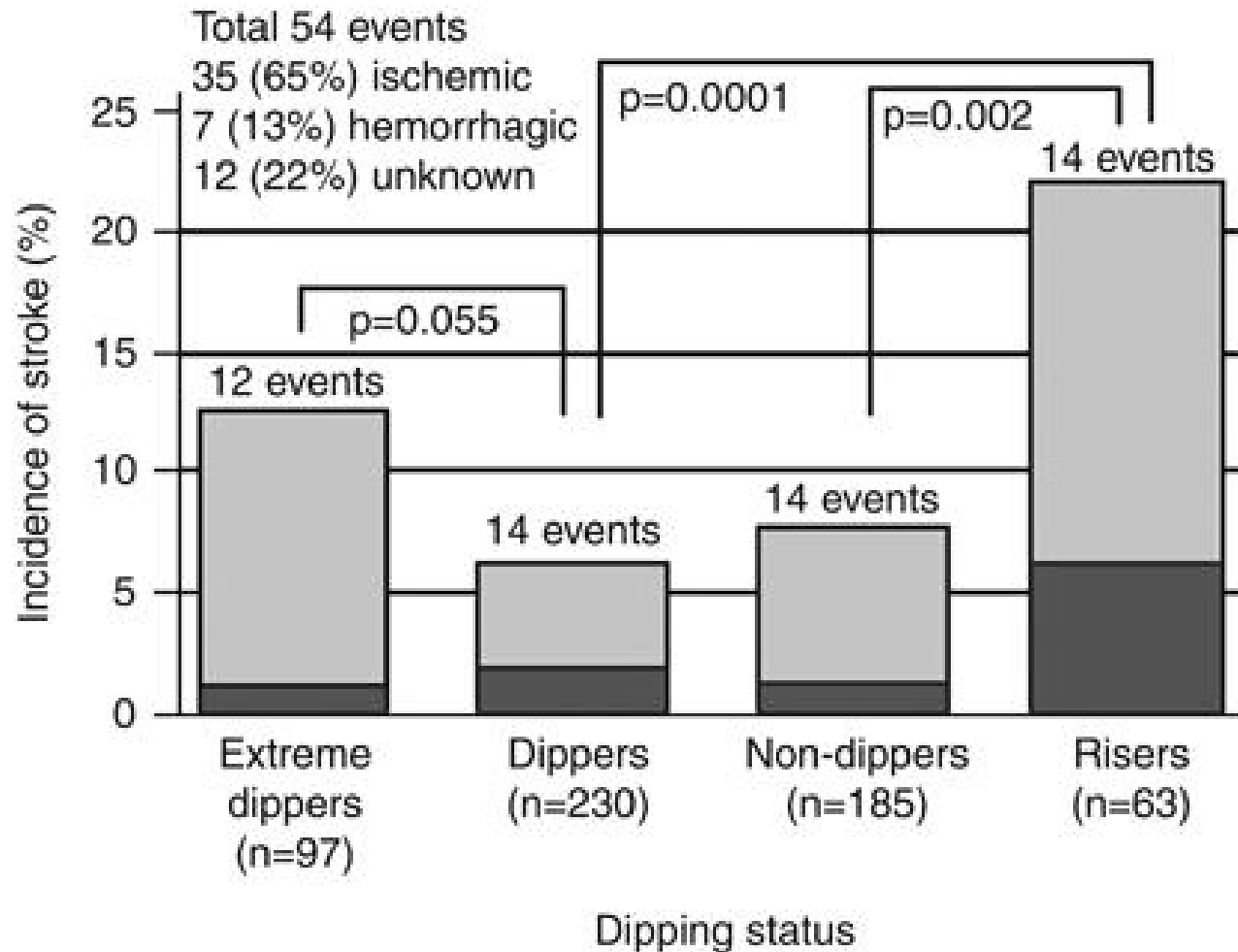
Poranny wzrost ciśnienia



Badanie Ohasama: zmiana RR w nocy a umieralność sercowo-naczyniowa



Wzrost ryzyka niemego klinicznie udaru (MRI) u *extreme dippers*



Ograniczona powtarzalność oceny nocnego spadku ciśnienia tętniczego na podstawie ABPM

Powtarzalność klasyfikacji jako *dipper* (noc/dzień $\leq 0,9$) lub *non-dipper*:

- 76% na podstawie dwóch 24-h ABPM
- 89% na podstawie 24-h vs. 48-h ABPM

Hernandez-del Rey i wsp. J Hypertens 2007

Związek z jakością snu

Związek z aktywnością fizyczną w ciągu dnia

Konieczność uwzględnienia rzeczywistej długości snu



Prognostyczne znaczenie nocnego spadku RR

- RR w nocy jest silniejszym predyktorem ryzyka CV niż RR w dzień, ale zarówno stosunek RR w nocy/w dzień, jak i *dipping status* ma **niewielką dodatkową wartość prognostyczną** w stosunku do średniego RR w ciągu doby

Hansen i wsp. Hypertension 2011

- Wartość prognostyczna po uwzględnieniu średniego 24-h SBP: SBP noc/dzień, *non-dippers* (HR 1,27), *reverse dippers* (HR 1,6-1,9), nieleczeni *extreme-dippers* (HR 1,9), natomiast **leczeni extreme-dippers - mniejsze ryzyko CV** (HR 0,72)

Salles i wsp. Hypertension 2016

- Związek z rozwojem przerostu lewej komory - **SBP w nocy, ale nie nocny spadek SBP**

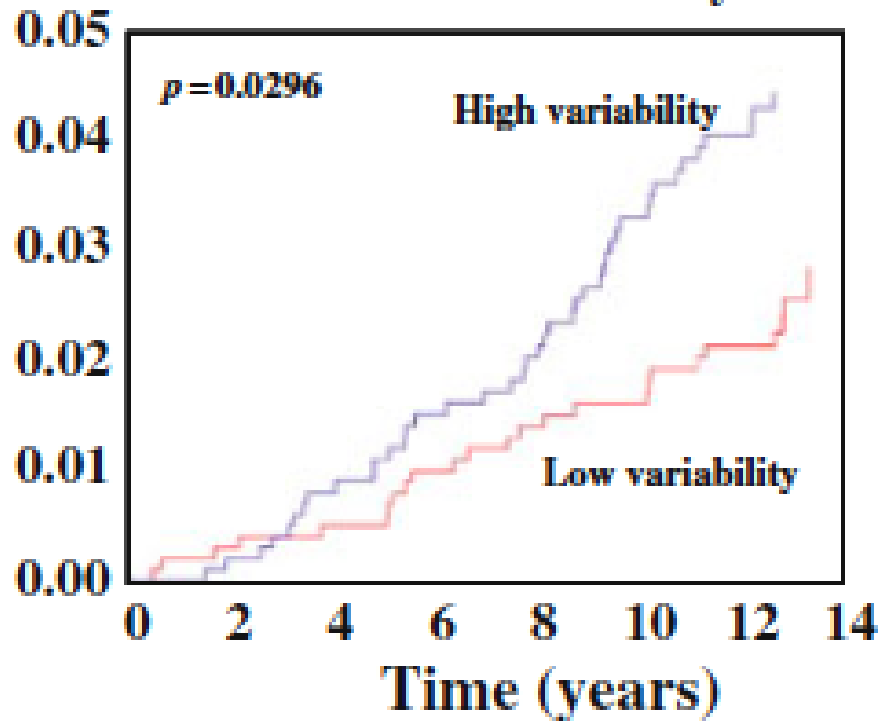
Cuspidi i wsp. Hypertension 2013



PAMELA: zgony CV w zależności od zmienności DBP

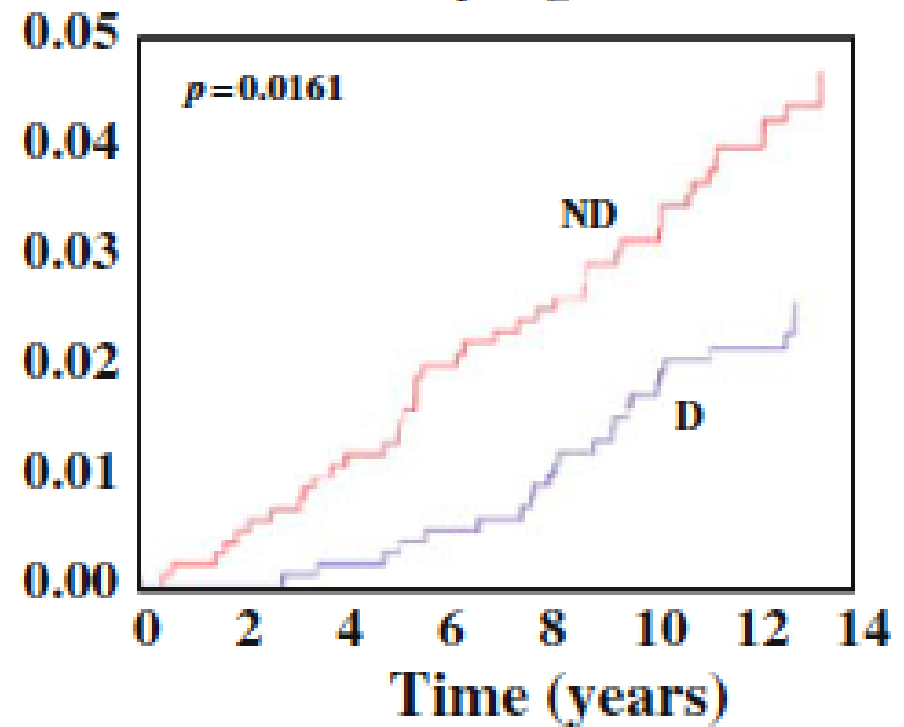
CV Events

Erratic variability

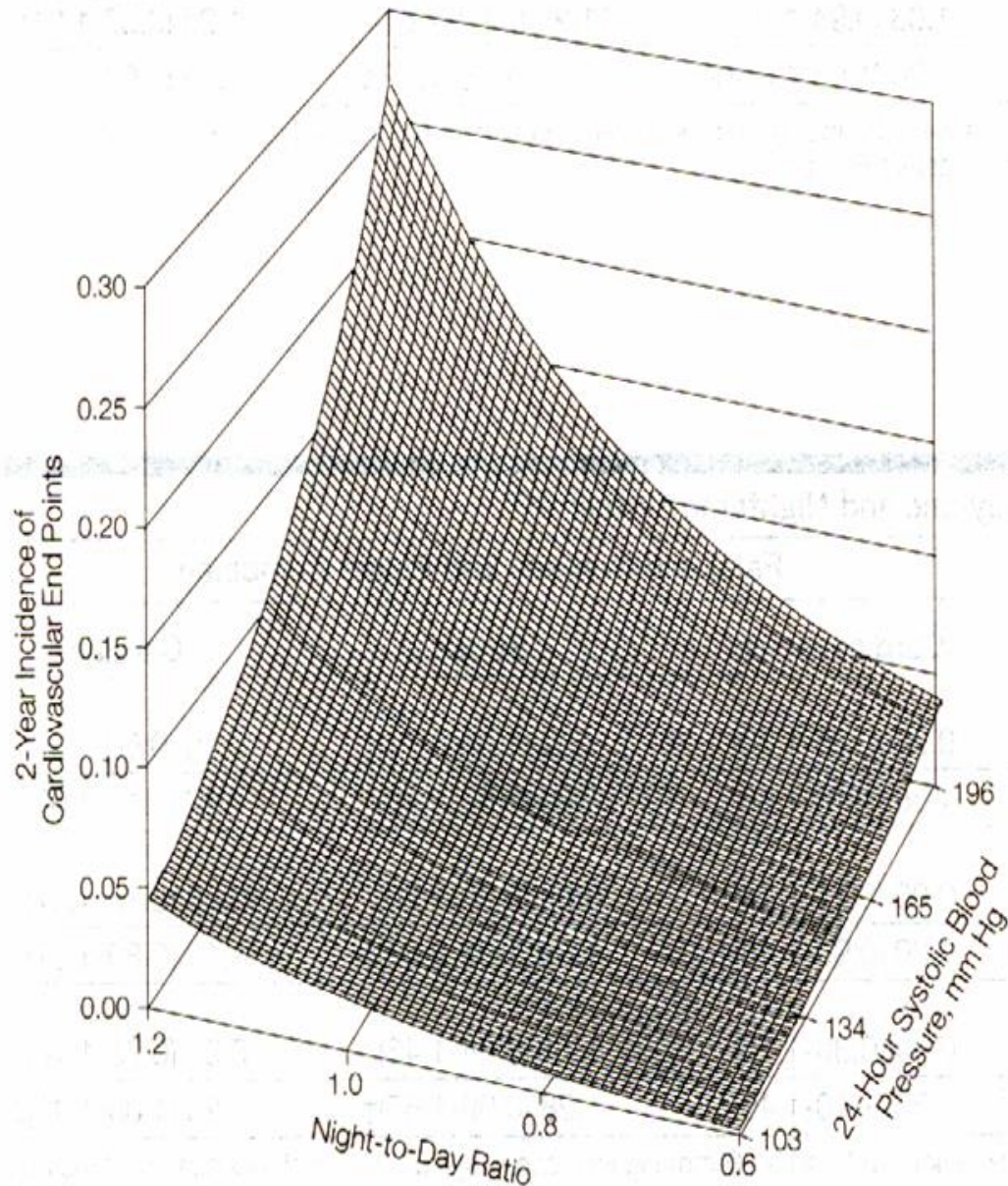


CV Events

Day/night



Nocny spadek/wzrost RR vs. średnie RR w ciągu doby



Incidence of CV events,
24 h BP and Night/day
SBP ratio in Syst Eur
study

Staessen JA, Parati G et al. for
the Systolic Hypertension in
Europe (Syst-Eur) Trial
Investigators.

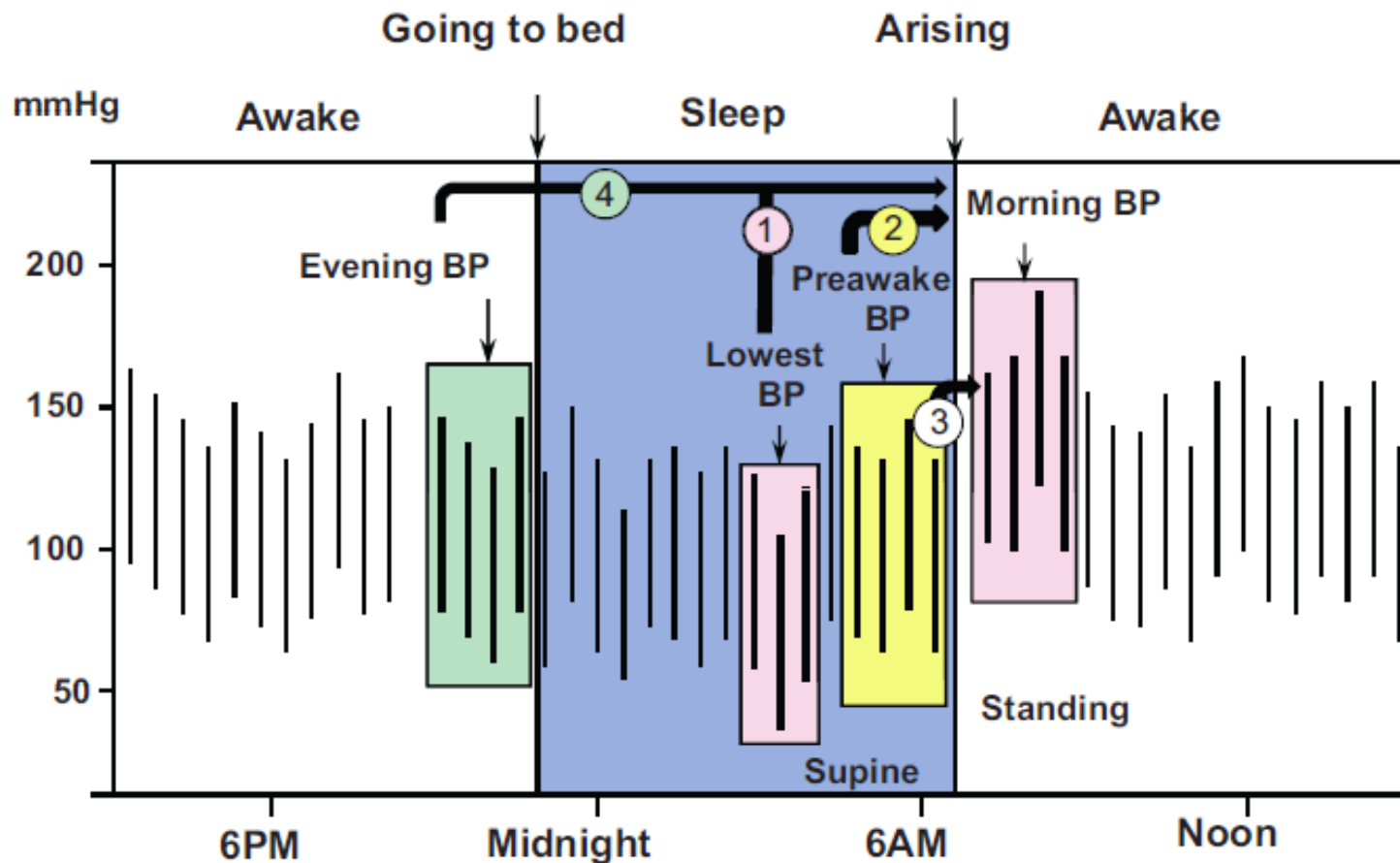
JAMA 1999; 282: 539-546

Poranny wzrost RR

- Nie ma uzgodnionej definicji ani wartości progowych definiujących patologię
- Związek z powikłaniami narządowymi i ryzykiem sercowo-naczyniowym (udary mózgu, zawały serca, arytmia komorowa, nagłe zgony sercowe)
- Związek z aktywacją adrenergiczną (katecholaminy)
- Wpływ zmienności tygodniowej i sezonowej (np. większy efekt w poniedziałki)
- Różne czynniki nasilające: wiek, NT, nietolerancja glukozy, zapalenie, alkohol, palenie tytoniu, stres itd.



Różne definicje porannego wzrostu RR



- | | | | |
|---|--------------------|---|---|
| ① | Sleep-trough surge | = | Morning SBP - Lowest nighttime SBP |
| ② | Prewaking surge | = | Morning SBP - Preawake SBP |
| ③ | Rising BP surge | = | Morning SBP on rising - SBP on supine <30 min before rising |
| ④ | ME difference | = | Morning SBP - Evening SBP (by home BP self-measured) |
- SBP, systolic BP

PAMELA: po uwzględnieniu innych czynników ryzyka poranny wzrost ciśnienia nie wiąże się ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego

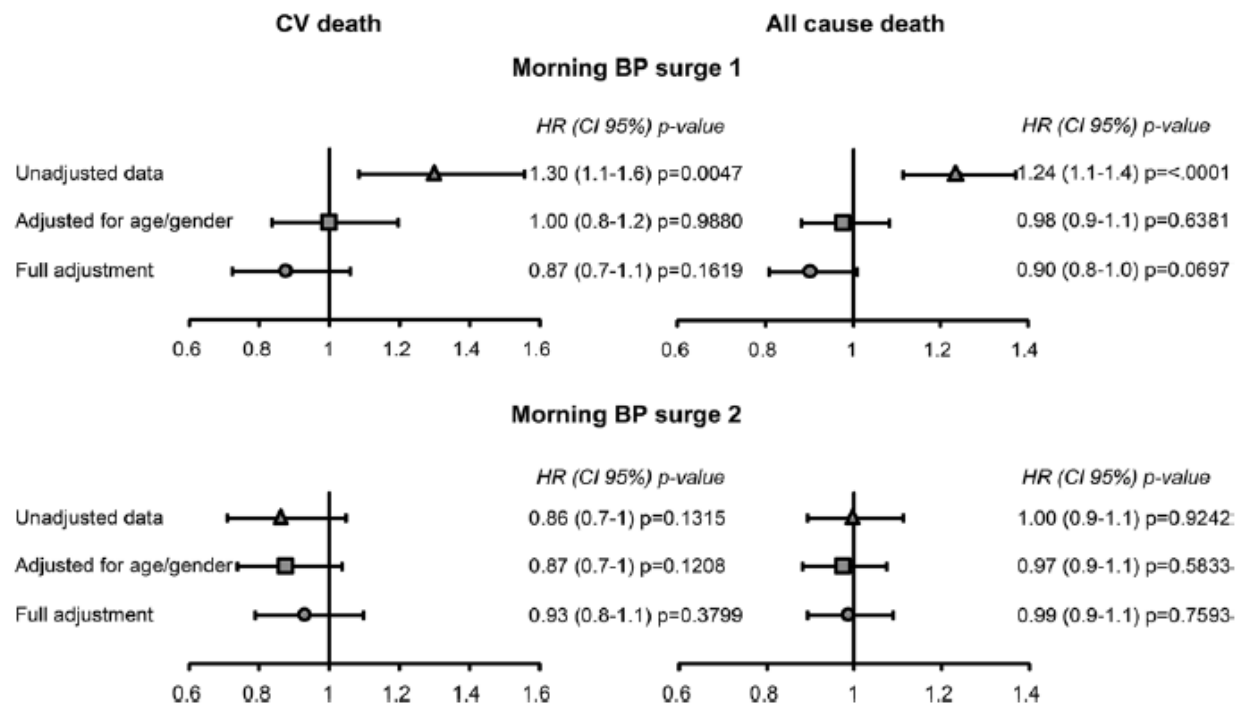


Figure 4. Hazard ratios (HRs) of a 1-SD increase of morning systolic blood pressure (SBP) surge 1 (upper) and 2 (lower) for cardiovascular (CV; left) and all-cause death (right) in the study population. Unadjusted (triangles), age- and sex-adjusted (squares), and age-, sex-, 24-hour SBP mean-, SBP weighted SD-, history of CV events-, antihypertensive treatment-, serum cholesterol-, blood glucose-, body mass index-, smoking habits-adjusted (circles) data are shown. CI 95% indicates 95% confidence interval.

Morning surge 1 = RR 2 h po przebudzeniu – najniższe RR w nocy

Morning surge 2 = RR 2 h po – RR 2 h przed przebudzeniem

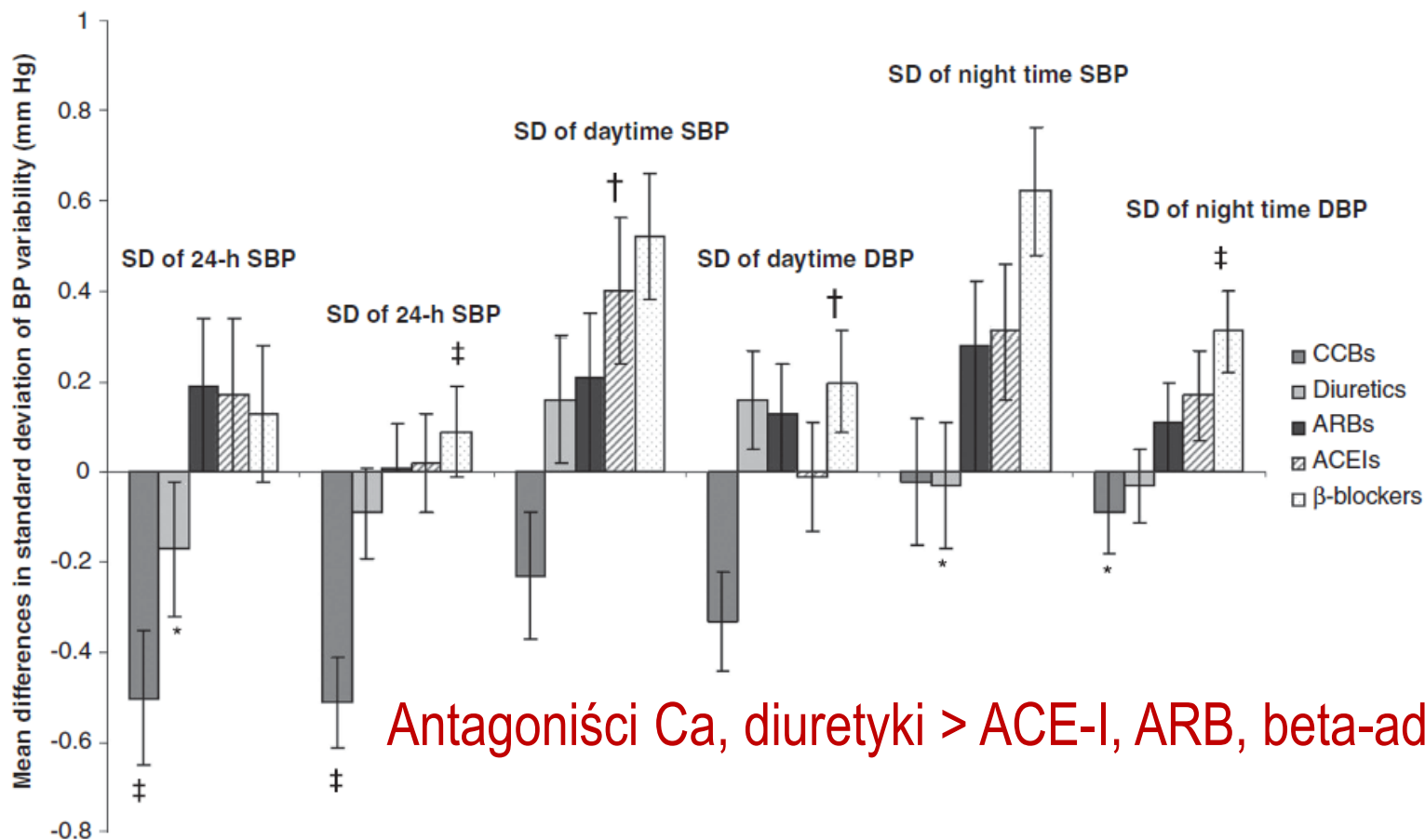
Wpływ leków hipotensyjnych na zmiennność ciśnienia tętniczego



Wpływ głównych klas leków hipotensyjnych na krótkoterminową zmienność ciśnienia tętniczego

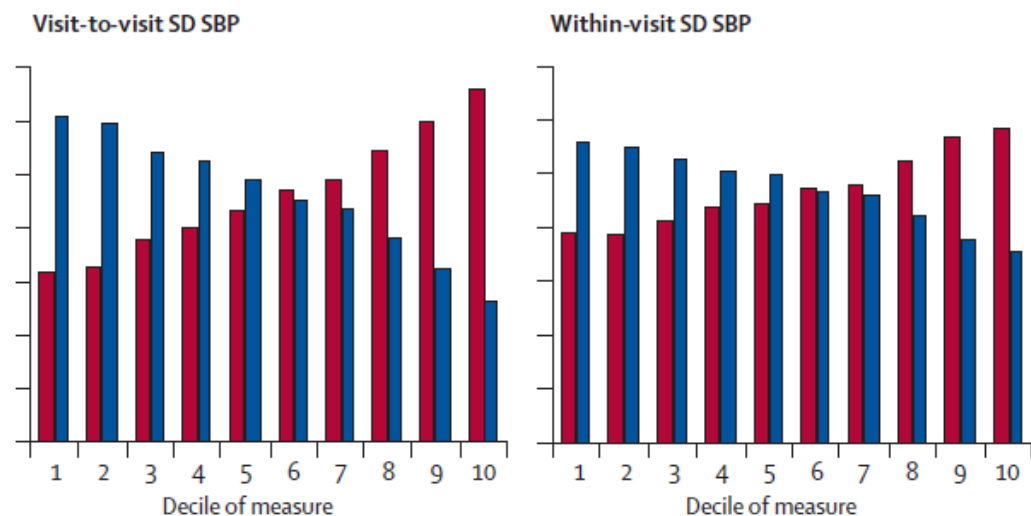
Krótkoterminowa zmienność RR – czynnik ryzyka powikłań narządowych, demencji i incydentów sercowo-naczyniowych

n = 2780, ABPM - zmienność RR mierzona jako SD



Antagoniści Ca, diuretyki > ACE-I, ARB, beta-adrenolityki

Badanie ASCOT: zmienność ciśnienia tętniczego między wizytami, w trakcie wizyt i w ABPM



Amlodypina > atenolol

Rothwell i wsp. Lancet Neurol 2011

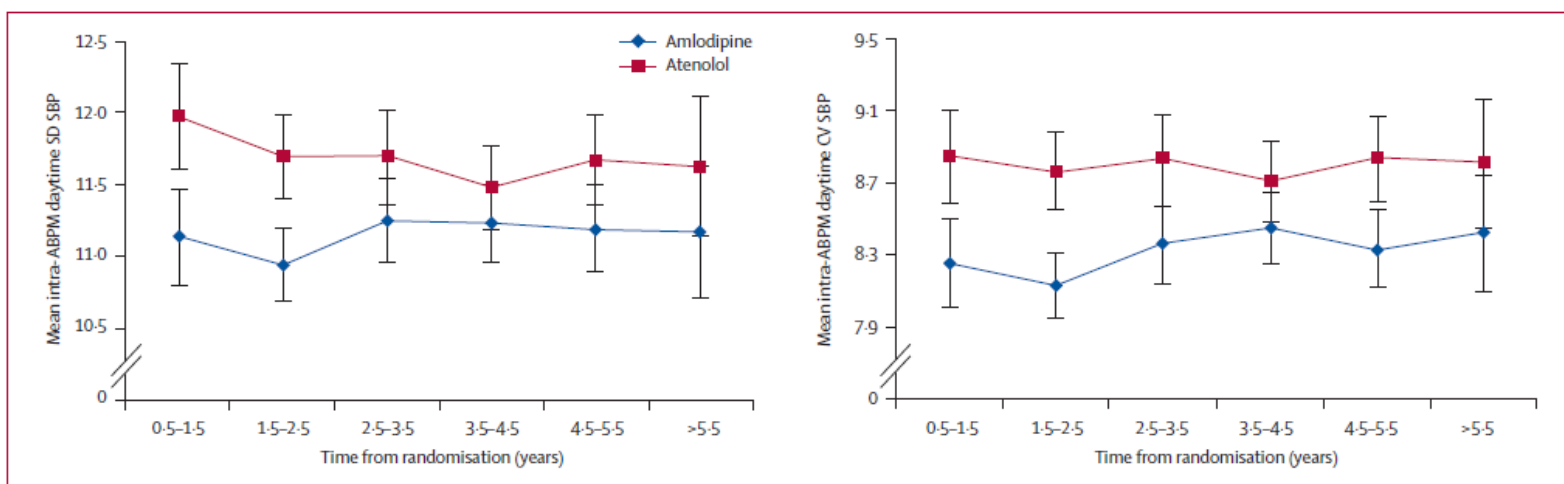


Figure 4: Variability in daytime systolic blood pressure on ambulatory blood-pressure monitoring by randomised treatment allocation in ASCOT-BPLA

Daytime SD SBP and CV SBP from yearly ABPM recordings during follow-up in ASCOT-BPLA. ABPM=ambulatory blood-pressure monitoring. SBP=systolic blood pressure. CV=coefficient of variation. Bars are 95% CI.

Badanie X-CELLENT: amlodypina zmniejsza zmienność ciśnienia tętniczego w ABPM bardziej niż inne leki

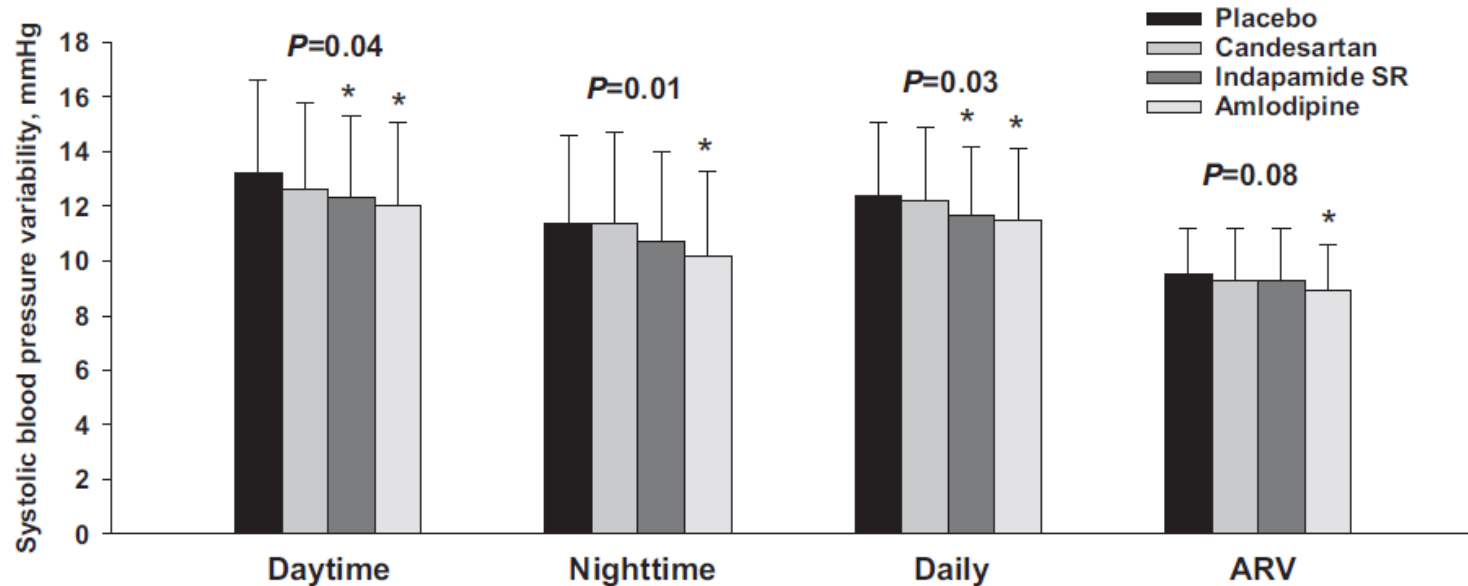
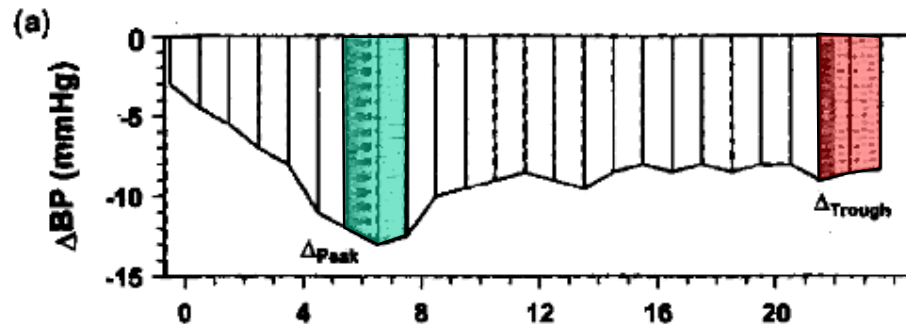


Figure. Comparisons of systolic blood pressure variability after 3-month antihypertensive treatment. ARV indicates the read-to-read average real variability. After 3-month antihypertensive treatment, systolic blood pressure variability in subjects with placebo (black bar), candesartan (gray bar), indapamide SR (light black bar), and amlodipine (light gray bar) were compared in the daytime, nighttime, daily, and ARV setting. Systolic blood pressure variability was assessed by the SD of 24-hour systolic blood pressure readings or read-to-read ARV mode. * $P < 0.05$ for the subgroup comparison between subjects with treatment and those with placebo.

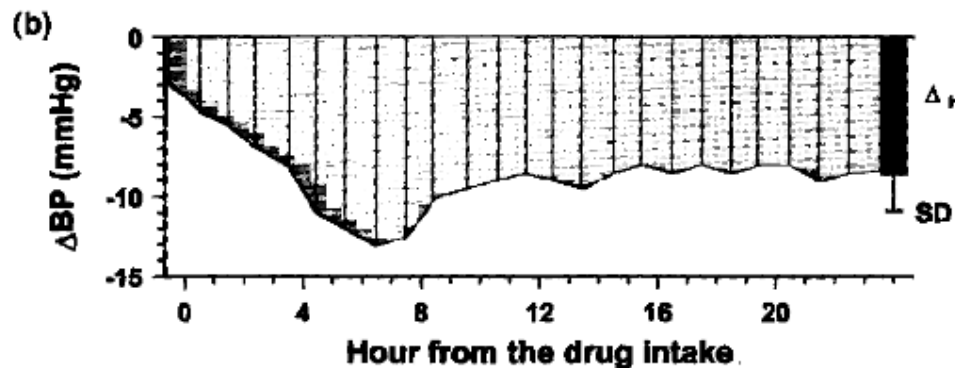
Amlodypina > indapamid > kandesartan



Trough:peak (T/P) vs. wskaźnik gładkości (*smoothness index*) jako miara efektu leku hipotensyjnego w ciągu 24 godzin



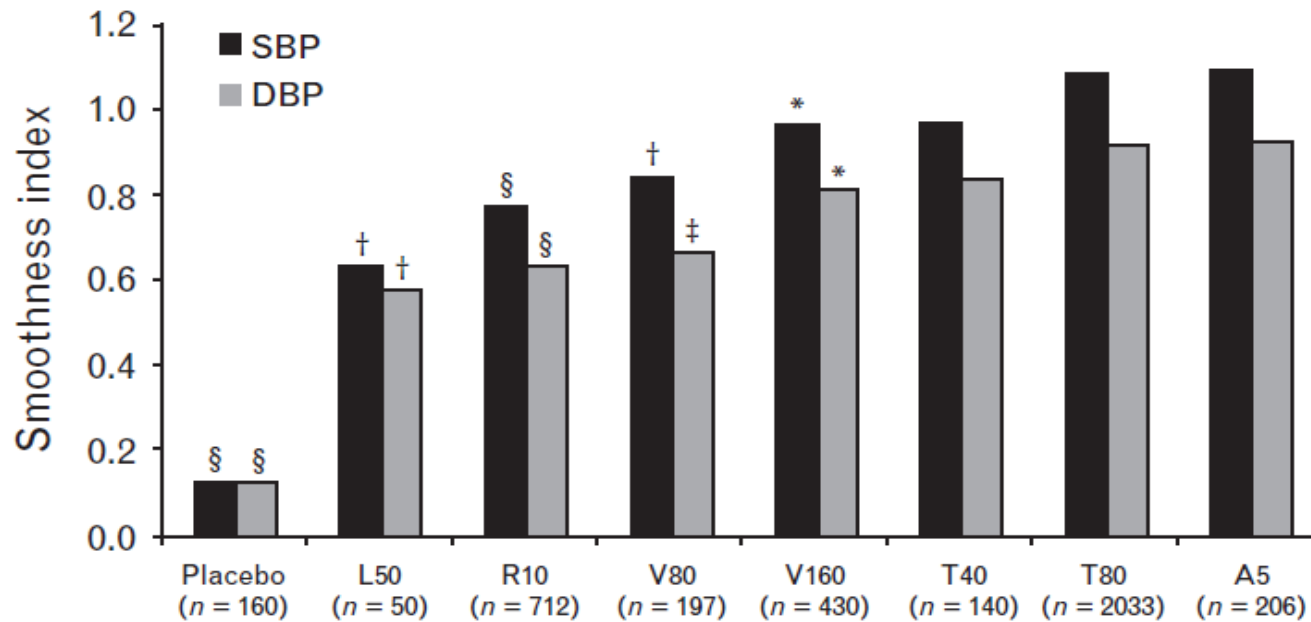
Efekt maksymalny / efekt
tuż przed przyjęciem
następnej dawki



Średnia / SD
24 godzinowych
redukcji RR w ciągu
doby

Example of calculation of trough : peak ratio (a) and smoothness index (b). Histograms refer to hourly changes in blood pressure (ΔBP) induced by treatment (values during treatment – baseline values). Δ_{Peak} , changes in blood pressure at peak; Δ_{Trough} , changes in blood pressure at trough; Δ_H , average of 24 hourly reductions in blood pressure after treatment. SD is that of the average hourly reduction in blood pressure.

Porównanie monoterapii – wskaźnik gładkości w ABPM



* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P < 0.001$; § $P < 0.0001$ vs telmisartan 80 mg

A comparison of the 24-h systolic and diastolic ambulatory blood pressure smoothness indices for seven antihypertensive monotherapies and placebo; data are based on nine trials involving 3928 monotherapy-treated patients. A5, amlodipine 5 mg; DBP, diastolic blood pressure; L50, losartan 50 mg; R10, ramipril 10 mg; SBP, systolic blood pressure; T40, telmisartan 40 mg; T80, telmisartan 80 mg; V80, valsartan 80 mg; V160, valsartan 160 mg.

Amlodypina, telmisartan > losartan, ramipril, walsartan



Czy redukcja zmienności ciśnienia
poprawia rokowanie?

Znaczenie różnic między lekami pod
względem wpływu na zmienność /
dobowy rytm ciśnienia?

Tylko retrospektywne analizy RCT:

W badaniu ASCOT mniejsza zmienność SBP w grupie
amlodypiny tłumaczyła różnicę ryzyka udaru mózgu i
incydentów wieńcowych w porównaniu z grupą
atenololu

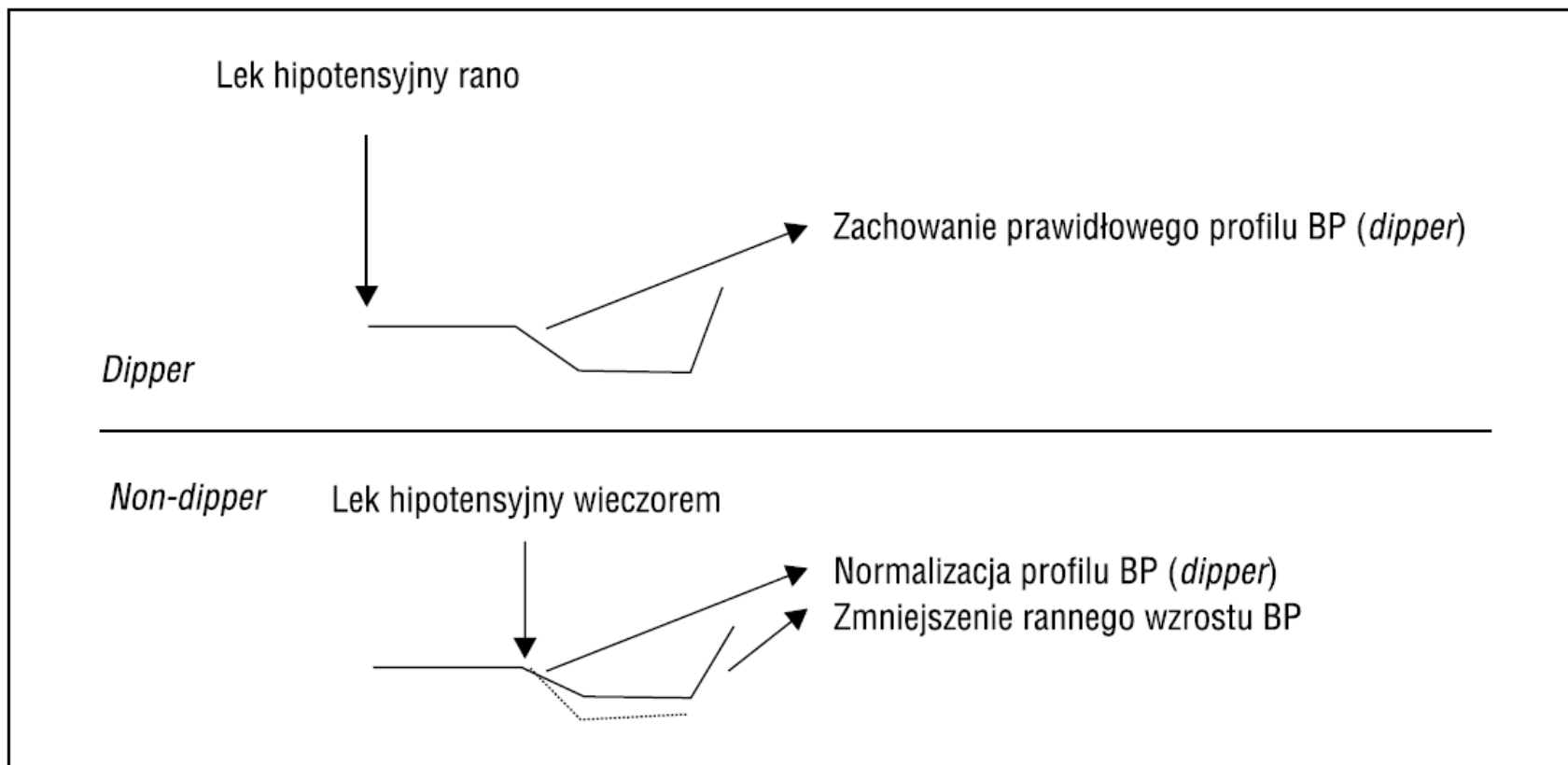
Rothwell i wsp., Lancet Neurol 2010



Chronoterapia



PTNT 2015: chronoterapia



- ABPM
- raczej inhibitory ACE/ARB
- nie w jaskrze, chyba że RR w nocy $\uparrow$

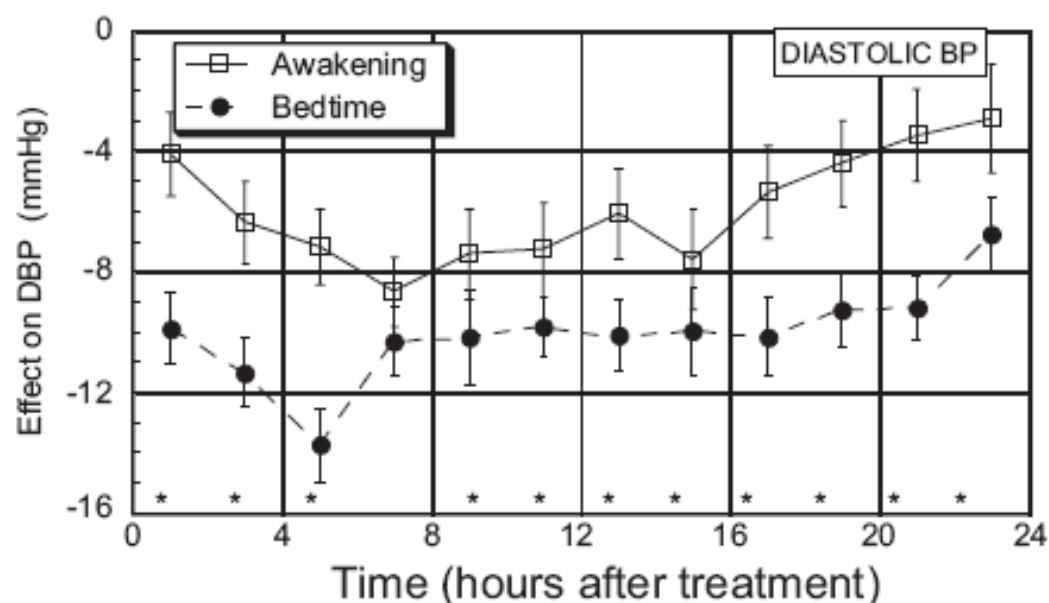
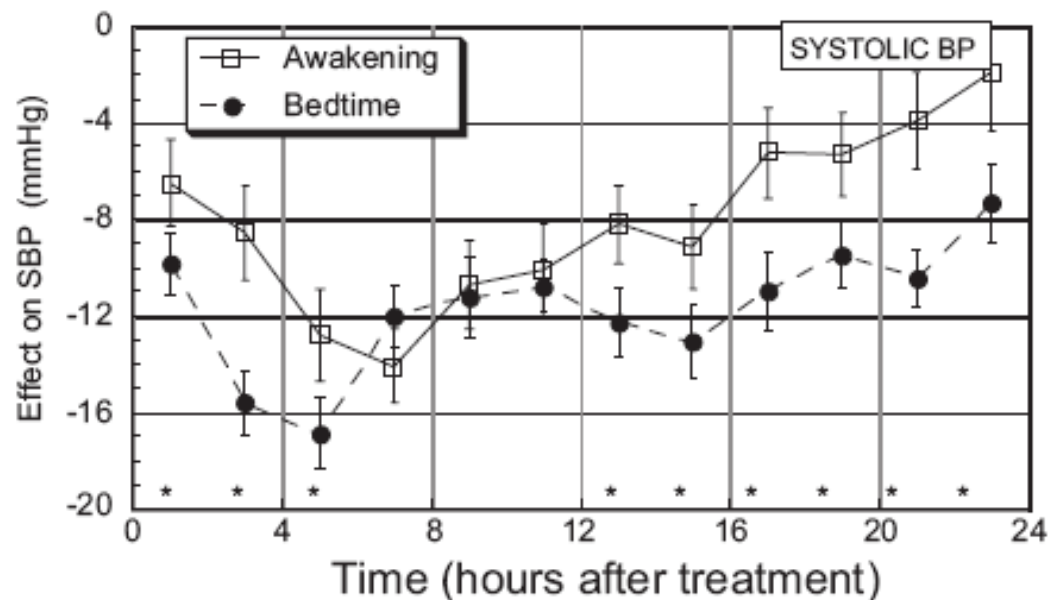
ALE:

- Ograniczona powtarzalność ABPM
- CONVINCe – bez różnicy między terapią standardową a chronobiologiczną
- Ryzyko związane z nadmiernym nocnym spadkiem RR (*extreme dippers*, jaskra)

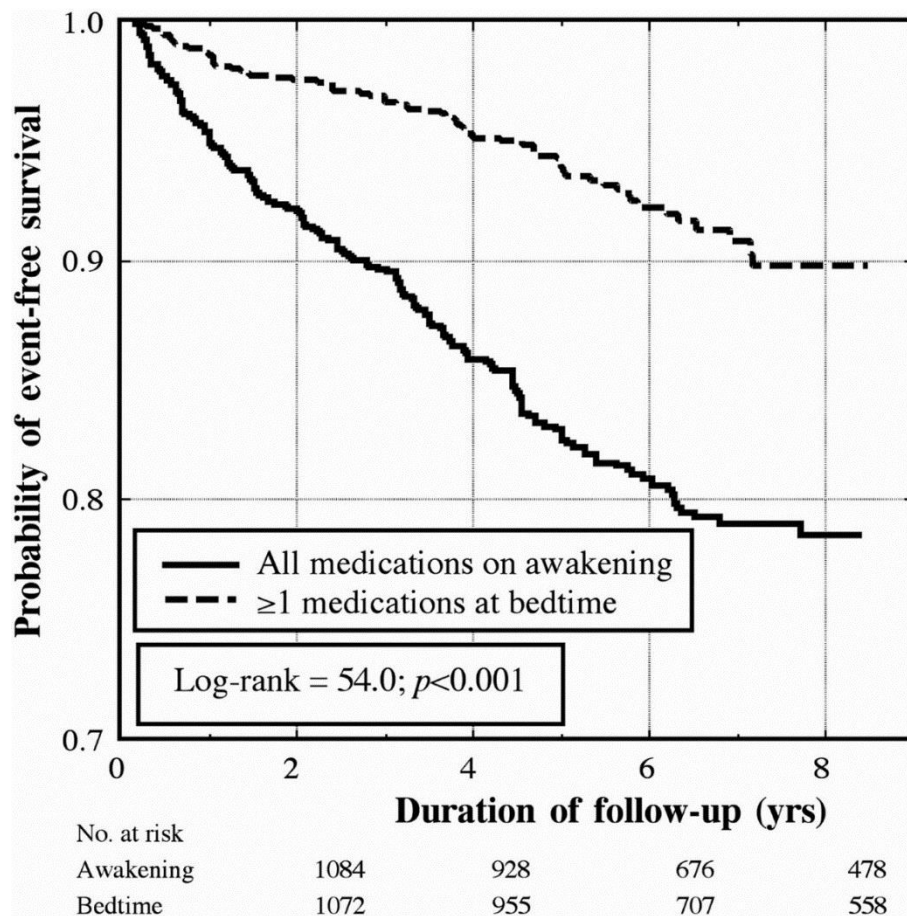
Ramipryl 5 mg

115 nieleczonych
chorych z NT
stopnia 1-2

6 tygodni



Badanie MAPEC: lek hipotensyjny wieczorem poprawia kontrolę RR i zmniejsza ryzyko sercowo-naczyniowe



Badanie randomizowane bez zaślepienia

Spadek RR w nocy: -12/8 vs. -7/5 mm Hg, $p < 0,001$

RR w nocy 111/63 vs 116/65 mm Hg, $p < 0,001$

Non-dippers: 34% vs. 62%, $p < 0,001$

Bez różnicy średniego RR w ciągu 48 godzin

Bez różnicy RR w dzień

Podobne wyniki w cukrzycy i CKD
Lepsza kontrola RR w NT opornym

Hermida i wsp. Chronobiology Int 2010;27:1629

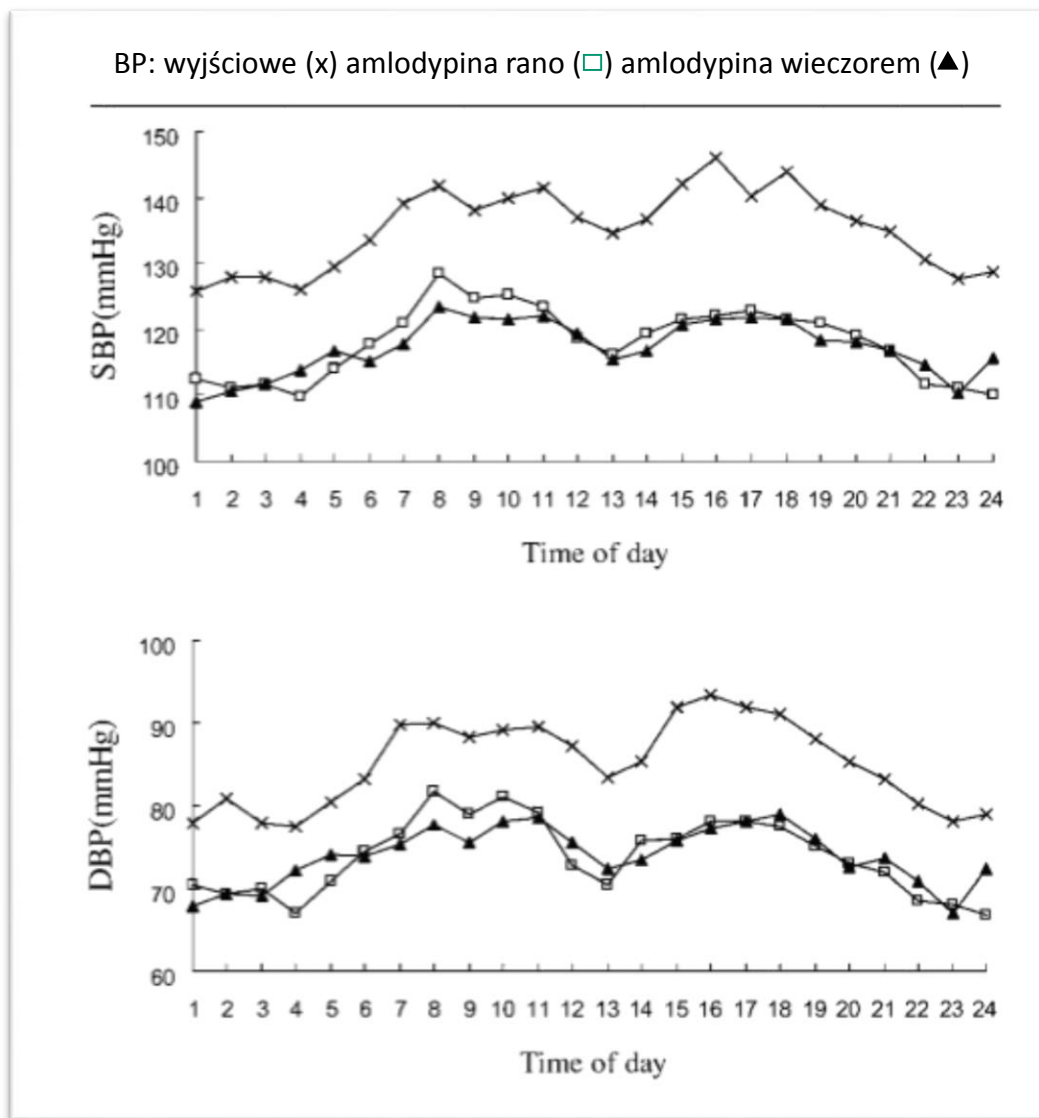
Hermida i wsp. J Am Soc Nephrol 2011;22:2313

Hermida i wsp. Diabetes Care 2011;34:1270

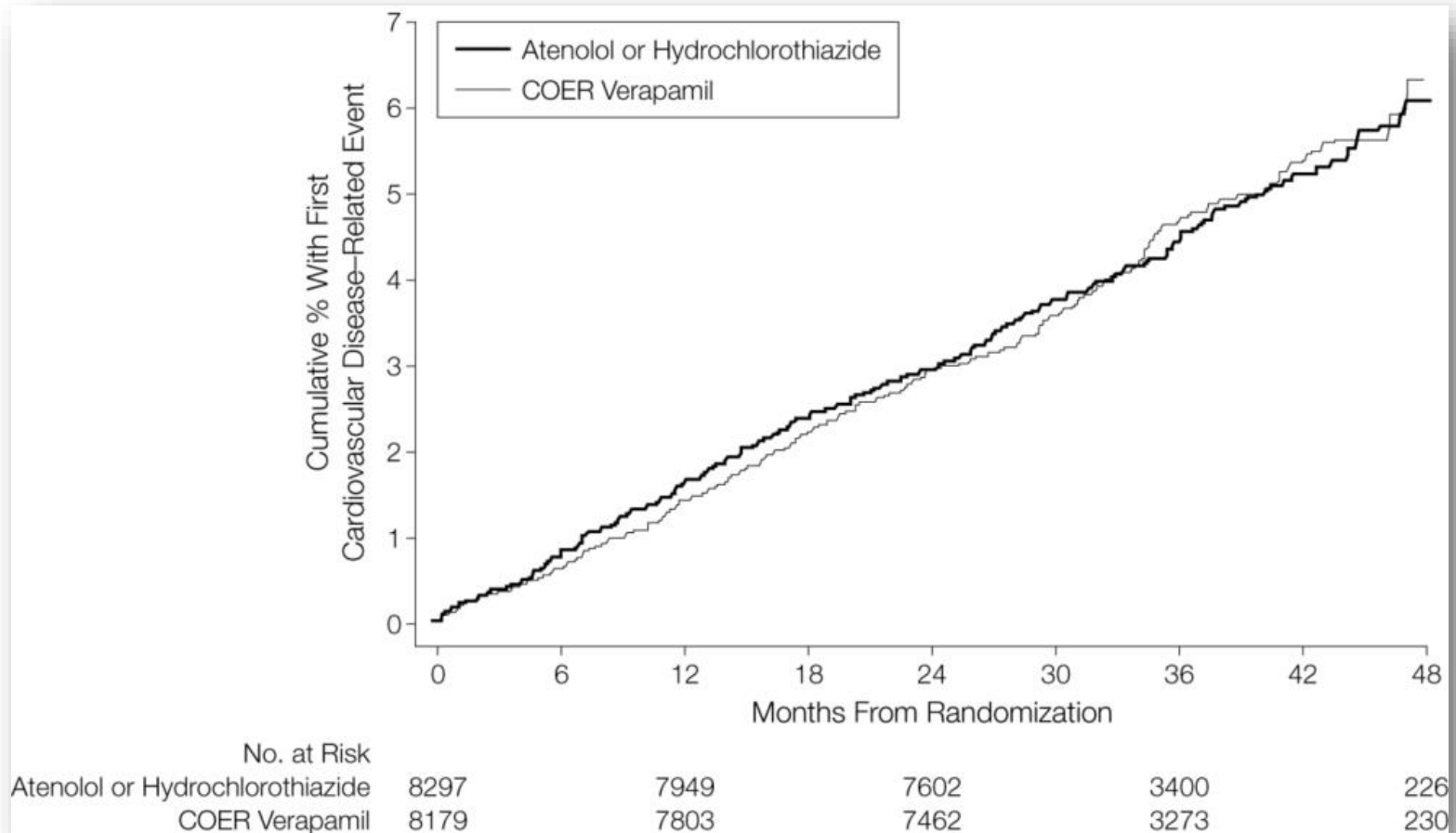
Hermida i wsp. Am J Hypertens 2010;23:432



Pora podania amlodypiny nie wpływa na skuteczność hipotensyjną



Badanie CONVINC: brak korzyści z chronoterapii (celowanej na poranny wzrost RR)



Dawkowanie rano vs. wieczorem

Przegląd systematyczny Cochrane (2011) - 21 RCT, 6 klas leków

- Bez różnicy RR rano (-1,6/1,2 mm Hg) – tylko 3 badania
- Istotna, ale mała różnica średniego RR w ciągu doby (-1,7/1,3 mm Hg)
- ACEI/ARB – różnica SBP/DBP < 2 mm Hg
wyjątek: ramipril w badaniu Hermida i wsp. (Hypertension 2009)
- Antagoniści wapnia - różnica SBP/DBP < 2 mm Hg
wyjątek: nifedypina GITS – redukcja średniego RR w ciągu doby o 4/2 mm oraz porannego wzrostu RR przy dawkowaniu wieczorem (Hermida i wsp., Blood Pressure Monit 2009)
- Doksazosyna GITS podawana wieczorem obniżała średnie RR w ciągu doby o 5/3 mm Hg (Hermida i wsp., Chronobiology Int 2004)
- Podobnie torasemid o 6/6 mm Hg (Calvo 2006, Hermida 2008)



Które leki wieczorem?

- Inhibitory ACE/ARB?
- Antagoniści wapnia?
- Doksazosyna GITS – jedno badanie
- Torasemid? – dwa badania
- ASA? (zwłaszcza non-dippers: ↓ 11/7 mm Hg, Hermida i wsp. Hypertension 2005)



Dlaczego nie zwracamy uwagi na dobową zmienność RR?

- Trochę jednak zwracamy... (efekt białego fartucha, rola ABPM/HBPM ↑)
- Zastosowania wciąż głównie naukowe, ograniczona dostępność ABPM
- Który wskaźnik BPV jest najlepszy?
- W jakim okresie oceniać BPV? (krótko-, średnio-, czy długoterminowo)
- Definicje normy/patologii? Progowe i docelowe wartości BPV dla interwencji?
- Czy BPV jest niezależnym czynnikiem ryzyka, który powinien być modyfikowany?
- Czy zmniejszenie BPV poprawia rokowanie?
- Badania obserwacyjne i wtórne analizy RCT, nie ma prospektywnych RCT z modyfikacją BPV (niezależnie od RR↓) i oceną twardych punktów końcowych
- Nie wszystkie badania potwierdzają prognostyczne znaczenie parametrów BPV / wartość chronoterapii
- Różnice między lekami? Sam efekt hipotensyjny zmniejsza BPV
- Średnie RR ma większy wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe – dlatego w wytycznych wciąż rządzą średnie wartości RR

